

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-39440
(P2000-39440A)

(43) 公開日 平成12年2月8日 (2000.2.8)

(51) Int.Cl.⁷

G 0 1 N 35/10
1/00

識別記号

1 0 1

F I

G 0 1 N 35/06
1/00

テーマコード* (参考)

A
1 0 1 K

審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平11-194415

(22) 出願日 平成11年7月8日 (1999.7.8)

(31) 優先権主張番号 09/113647

(32) 優先日 平成10年7月10日 (1998.7.10)

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 595152405

バイヤー、コーポレーション
アメリカ合衆国ニューヨーク州タリタウン、
ベニディクト・アヴィニュー 511番

(72) 発明者 ボール、ガースン

アメリカ合衆国ニューヨーク州10598、ヨ
ークタウン・ハイツ、ファーサンド・ドラ
イヴ 2612番

(74) 代理人 100073841

弁理士 真田 雄造 (外2名)

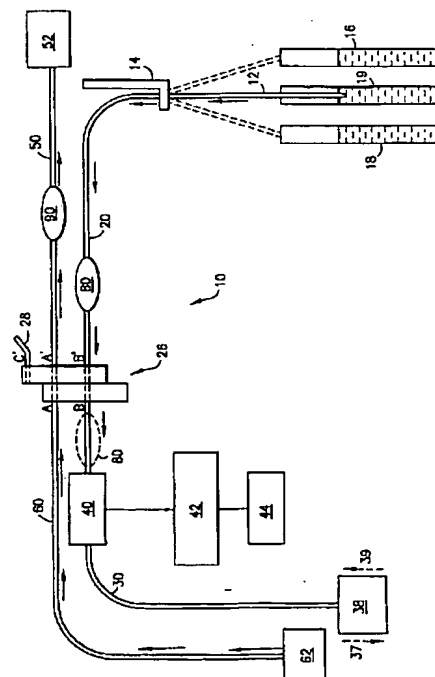
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血餅その他の閉塞物の検出方法、試料採取システム及び許容できない試験試料の分離方法

(57) 【要約】

【課題】 吸引体積が約1ないし7 μ lであり、真空レベルが1cm水柱の範囲であるときに、吸引プローブにおいてクロット検出を行う血餅検出装置を提供する。

【解決手段】 吸引中に真空レベルに対応する出力電圧データをマイクプロセッサ42に送る圧力変換器40を備える。マイクプロセッサは、吸引サイクル中に真空の読みを積分し圧力積分値を確立する。圧力積分を、クロットを含まない吸引に対し決定し、各試験試料吸引の圧力積分と比較するため基準として使用し、血餅が試験試料吸引の妨げにならないかどうかを決定する。分析管路50及び吸引管路20、30間を選択的に連通させ又はこのような連通を妨げるように弁26を設ける。試験試料80が分析に対し許容できるのは、基準圧力積分P I r e fと各試験試料圧力積分P I t e s tとの所定の差に基づく。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 試料分析のために血清試料を吸引する間に血餅またはその他の閉塞物を検出する検出方法において、（a）クロット及び閉塞物を含まない第1の所定の体積の基準血清を、所定寸法のプローブ開口を横切って吸引し、このような基準血清の吸引の持続時間を測定する段階と、（b）前記基準血清の吸引のこの測定した持続時間中に前記基準血清の吸引の真空レベル対時間を測定する段階と、（c）前記基準血清の吸引に対する基準積分を確立するように、前記測定した持続時間中に選択した所定の持続時間にわたり真空レベル対時間を積分する段階と、（d）前記測定持続時間中に所定の寸法のプローブ開口を横切って試験血清を吸引する段階と、

（e）前記試験血清吸引に対し真空レベル対時間を測定し、前記試験血清吸引に対し試験試料積分を確立するように、前記選択した所定の持続時間中に前記試験血清吸引の真空レベル対時間を積分する段階と、（f）前記試験試料積分との比較の基準として前記基準積分を使い、前記試験試料積分と前記基準積分との差があるかどうかを決定する段階と、（g）基準積分と前記試験試料積分との差を測定する段階と、（h）クロット又はその他の閉塞物の存在に、前記基準積分と前記試験試料積分との所定量の差を関連させる段階と、を包含する検出方法。

【請求項2】 前記基準積分と前記試験試料積分とが、所定の持続時間中に真空レベルを積分することにより得られるようにする請求項1の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項3】 血餅又はその他の閉塞物の存在を指示するのに使用する前記基準積分と前記試験試料積分との所定量の差を、前記基準積分の1つの標準偏差の1倍より大きい任意の量とする請求項1の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項4】 血餅又はその他の閉塞物の存在を指示するのに使用する前記基準積分と前記試験試料積分との所定量の差を、前記基準積分の標準偏差の3倍より大きい任意の量とする請求項1の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項5】 前記基準血清吸引の真空レベルを、測定した持続時間中に所定の時間間隔で測定する請求項1の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項6】 前記試験血清吸引の真空レベルを、前記試験血清吸引に対する真空レベル測定と実質的に同じ所定の時間間隔で測定する請求項5の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項7】 前記基準積分及び試験試料積分が、真空レベルを対応する時間間隔における真空レベルにより測定する時間間隔を乗ずることにより得られるようにする請求項6の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項8】 前記基準血清吸引に対する圧力積分（ P_I ）と、前記試験試料吸引に対する圧力積分（ P_I ）と

をそれぞれ次の式

$$P_I = \sum_{K=1}^m [p_k * dt - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (p_j * dt)]$$

この式で

P_k = 吸引中に測定した圧力値

m = 測定した圧力値 P_k の数

P_j = プローブを液体中に浸すが吸引開始に先だって測定した圧力値

n = 測定した圧力値 P_j の数

に従って計算する請求項6の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項9】 試験試料吸引を、 P_I （試験試料）引く P_I （基準血清）が、前記基準血清吸引に対し圧力積分の標準偏差の3倍以上であるときに凝固させられていると決定する請求項8の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項10】 前記真空レベルを変換器により測定し、この変換器の出力電圧をマイクロプロセッサに伝送し、前記基準積分及び試験試料積分を確立するように、前記基準血清吸引及び試験血清吸引に対し真空レベル対時間を積分する請求項8の、血餅又はその他の閉塞物の検出方法。

【請求項11】 （a）通常は、吸引プローブに直列の吸引ポンプを持つ吸引管路と、（b）通常は、読取り場所に連通する流れポンプを持つ分析管路と、（c）前記吸引管路及び分析官路に連通できる流れ制御装置とを備え、

この流れ制御装置が、第1モードでは前記吸引管路と前記分析管路との間の連通を妨げるが、前記吸引ポンプと前記吸引プローブとの間を連通させ、又前記流れポンプと前記読取り場所間との間を連通させるように作用可能であり、（d）前記流れ制御装置が、第2モードでは前記吸引ポンプと前記吸引プローブとの間の連通を妨げかつ前記吸引ポンプと前記読取り場所との間を連通させるように作用可能である、試料採取システム。

【請求項12】 前記吸引ポンプと弁との間において前記吸引管路に圧力変換器を配置して前記吸引ポンプの作動時に、前記吸引プローブへの流体の吸引中に、この吸引プローブにおいて圧力を検出するようにした請求項11の試料採取システム。

【請求項13】 前記圧力変換器にマイクロプロセッサを接続し、前記吸引プローブにおける吸引圧力の前記変換器により得られる圧力の読取りを次の式

$$P_I = \sum_{K=1}^m [p_k * dt - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (p_j * dt)]$$

この式で

P_k = 吸引中に測定した圧力値

m = 測定した圧力値 P_k の数

P_j = プローブを液体中に浸すが吸引開始に先だって測定した圧力値

n = 測定した圧力値 P_j の数

に従って積分するようにした請求項 11 の試料採取システム。

【請求項 14】 前記流れ制御装置が、前記第 1 モードに対応する第 1 弁位置と、前記第 2 モードに対応する第 2 弁位置とを持つ弁である請求項 11 の試料採取システム。

【請求項 15】 前記弁に通気口を設け、前記流れポンプを、前記弁が前記第 1 弁位置にあるときは、前記弁の通気口に連通できないようにし、前記流れポンプを、前記弁が前記第 2 弁位置にあるときは、前記弁に連通できるようにした請求項 14 の試料採取システム。

【請求項 16】 許容できない吸引される試験試料を許容できる吸引される試験試料の連続流れから分離する分離方法において、(a) 試験試料を吸引する吸引プローブを持つ吸引管路と、許容できる試験試料を読取り場所に運ぶ分析管路とを設ける段階と、(b) 前記吸引管路に前記吸引プローブに直列に吸引ポンプを設ける段階と、(c) 前記許容できる試験試料を前記読取り場所に移動させるように、前記分析管路に流れポンプを設ける段階と、(d) 前記吸引管路と前記分析管路とに連通する流れ制御装置を設け、この流れ制御装置により、第 1 作動モードとして前記吸引プローブと前記吸引ポンプとの間において、前記吸引管路内に流れを維持できるようにし、かつ前記流れポンプと前記読取り場所の間において前記分析管路内に別個の流れを維持できるようにし、そして前記流れ制御装置により第 2 作動モードとして前記吸引ポンプを、前記読取り場所に連通させ前記プローブとの連通をはずすように配置する段階と、(e) 前記流れ制御装置が前記第 1 作動モードにあるときは、前記吸引ポンプを作動して試験試料を前記吸引プローブ内に吸引する段階と、(f) 前記試験試料の吸引中に、真空レベルを測定して吸引される試験試料が許容できるか許容できないかを決定する段階と、(g) 前記試験試料が許容できる場合は、前記流れ制御装置を前記第 2 作動モードにし、前記吸引ポンプを作動して、前記吸引される試験試料を前記読取り場所に向かって移動するように前記分析管路内に移動させる段階と、(h) 前記試験試料が許容できない場合は、前記流れ制御装置を前記第 1 作動モードに維持し、この場合前記流れポンプにより許容できる試験試料を前記分析管路内で前記読取り場所に向かい移動させるが、許容できない試験試料は前記分析管路とは別個の前記吸引管路内に維持する段階と、を包含する分離方法。

【請求項 17】 吸引中の真空レベルの測定を前記吸引管路に連結した圧力変換器により行う請求項 16 の分離

方法。

【請求項 18】 圧力変換器の読みをマイクプロセッサに送り、かつ前記圧力変換器の読みを次の式

$$PI = \sum_{K=1}^m [p_k * dt - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (p_j * dt)]$$

この式で

P_k = 吸引中に測定した圧力値

m = 測定した圧力値 P_k の数

P_j = プローブを液体中に浸すが吸引の開始に先だって測定した圧力値

n = 測定した圧力値 P_j の数

に従って積分することによって、試験試料の許容可能性の決定を行う請求項 17 の分離方法。

【請求項 19】 許容できないと決定された試験試料は前記吸引管路から除くが、前記分析管路内の許容できる試験試料を、許容できない吸引される試料から分離したままにし、前記読取り場所に向かい進行し続けさせることができるが、許容できない試料は前記吸引管路から除くようにする請求項 16 の分離方法。

【請求項 20】 前記第 2 作動モードにおける前記流れ制御装置に、前記流れポンプに対する通気口を設け、前記流れ制御装置が第 1 作動モードにあるときは、この流れ制御装置により前記流れポンプを通気しないようにする請求項 16 の分離方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ピペット先端の閉塞物 (obstructions) を検出する装置及び方法、ことに試料分析のために血液試料の吸引中にピペットの血餅閉塞物 (blood clot obstruction) を検出する方法及び装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 公知の自動分析システムでは血液特性の分析測定のための測定できる試験結果を生ずるのに、所定の試験試料体積の血液又は血清を所定の体積の試薬と反応させる。公知の試料採取システム (sampling system) は通常、管又はキュベットのような容器から試験試料を吸引するピペット又は試料採取プローブを備える。

【0003】 ピペットにより所定の試験試料体積より少ない体積を吸引すると、正確な試験成績に所定量の試薬と反応させるのに所定の試験試料体積を必要とするから、試験成績に欠陥を伴う。多くの分析法の場合のように、所定の試験試料体積からの限定された体積差は試験用には許容できる。

【0004】 吸引される試験試料の体積は、ピペットの先端開口が既知でありピペットへの試験試料の吸引流量が吸引ポンプの作動特性から既知であるから、吸引が既

知の持続時間にわたって行われるときは前もって定めることができる。すなわち試験試料の吸引は通常、吸引試験試料の所定体積に対応する吸引時間で時間制御を行う。

【0005】容器内の血液試料が1種類又は複数種類のクロット(clo t)を含み、このようなクロットがプローブ先端を閉じ又はふさぎ吸引を妨げることも又よく知られている。プローブ内への流体の移動が一定の吸引時間サイクル中に全部が又は一部が阻止されると、減少した体積の試験試料が吸引される。若干の例ではクロット又は閉塞物はプローブに差向けた流体の流露内に留まりプローブを詰まらせることがない。しかし流路の閉塞物は又、与えられた時間内に吸引される流体の流量割合も減らして、吸引試験試料が前もって定めた吸引時間に所定の体積に達しないようにする。

【0006】他の例ではクロット又は閉塞物はプローブに入って詰まりを生じさせることにより吸引される流体の流量を減らし所定の体積の流体が前もって定めた時間内に吸引されないようにする。詰まったプローブによる引続く吸引も又予期された所定の試料体積より少ない。所定の試験試料体積からの限定した体積差は試験の目的に対し容認できるから、容認できる吸引体積と容認できない吸引体積との間を区別するシステム及び方法を提供することが望ましい。

【0007】吸引を妨げるクロットを検出する従来の提案は一般に吸引中の圧力条件の検出に基づく。たとえばニューエン(Nguyen)等を発明者とする米国特許第5,503,036号明細書には、試料プローブ内の異常な圧力条件を検出する圧力センサを持つ閉塞物検出回路を示す。異常な圧力条件は閉塞物の存在を表わす。

【0008】ユア(Ure)等を発明者とする米国特許第3,754,444号明細書には、流体システム内の圧力増加によって警報を生ずるクロット検出器を備えた医学的試料採取装置を示す。

【0009】イトー(Itoh)によるヨーロッパ・パブリケーション(European Publication)0289946A2はピペット詰まりを検出する圧力スイッチを示す。トローネン(Tolonen)によるヨーロッパ・パブリケーション0571100A1はピペット詰まりを検出する圧力変換器を示す。イケダ(Ikeda)等によるヨーロッパ・パブリケーション0658769A1にはピペットの漏れ条件を検出する圧力読取値の使用を示す。

【0010】最もよく知られている血餅検出システムでは、吸引される試料体積は比較的大きくたとえば約200 μ l(microliter)である。200 μ lの試料の吸引は通常、圧力変換器又はその他の検知装置により検出することのできる吸引管路内の認識できる真空測定値を生ずる。正常な閉塞物のない吸引条件(unobstructed aspiration cond

ition)のもとで行われる真空測定は参照標準として使うことができる。次いで各試験試料吸引に対し真空測定を行い、参照標準からの所定量の偏差は閉塞物のある吸引(obstructed aspiration)を指示することができる。閉塞されるプローブ条件が検出されたことを操作者に警告するように逸脱した真空測定値にตอบสนองして適当な警報信号を生ずることができる。

【0011】以下に使われる「クロット検出」という用語は別の指示を行わない限り、プローブ内の内部クロットプローブの外側の吸引径路内の外部クロット、又はプローブの内外で所定の時間内に吸引される流体の量又は流量を減らすように作用するその他任意の閉塞物によって生ずる、吸引プローブの閉塞物の検出のことである。

【0012】クロット検出の問題は、吸引試料体積が比較的小さくたとえば約1ないし7 μ l(microliter)であるときに生ずる。1ないし7 μ lの試料の吸引は、1cm水柱の範囲の比較的わずかな真空で行うことができる。しかし1cm水柱の真空レベルの変換器測定は、鋭敏な変換器でも1cm水柱(one centimeter of water)の真空レベルの検出又は測定を不明瞭にしやすい騒音レベルを持つから、認識することがむずかしい。

【0013】1cm水柱(one centimeter of water)の範囲の真空レベルでは変換器騒音レベルも又閉塞物のある吸引を指示する異常な吸引を指示する異常な真空レベルの認識を不明瞭にする。1ないし7 μ lの試料を吸引すると、クロット検出に対し変換器による真空測定に依存することが従来できない。

【0014】従って吸引体積が約1ないし7 μ lであり又真空レベルが1cm水柱の範囲であるときに、吸引プローブにおいてクロット検出を行う方法及び装置を提供することが望ましい。

【0015】

【発明の開示】本発明のいくつかの目的では、血液試料又は血清試料の吸引中に血餅検出を行う新規な方法と、1ないし7 μ lの血液試料又は血清試料の吸引中に血餅検出を行う新規な方法と、1cm水柱の範囲の真空を生成する吸引システム用の血餅検出の新規な方法と、連続的な逐次の試料により分析管路内部で前進する互いに間隔を置いた逐次の試料を受ける分析管路に適用できる新規な血餅検出法と、試料分析システム内で試験用に許容できる試験試料と試験用に許容できない試験試料とを識別する新規な方法と、許容できる試験試料の連続流れから許容できない吸引試験試料を分離する新規な方法と、許容できる試験試料の集合から許容できない試験試料の選択的分離と許容できる試験試料の他の許容できる試験試料との選択的合流とを行う新規な試料採取システムとを提供することにある。

【0016】本発明の他の目的及び特徴は一部は明らか

であり又一部は後述する。

【0017】本発明によれば試料採取システムは、吸引プローブに直列の吸引ポンプを持つ吸引管路を備える。試料採取システムはさらに、通常流れポンプに連通する読取り場所を持つ分析管路を備える。通気出口 (vent outlet) を持つ弁は、吸引管及び分析管路を横切って配置され吸引管路及び分析管路の間の連通を防ぐ第1弁位置を持つ。この第1弁位置は又吸引ポンプ及び吸引プローブ間を連通させ又流れポンプ及び分析管路間を連通させる。この弁は、吸引ポンプ及び吸引プローブ間の連通を妨げると共に吸引ポンプ及び分析管路間は連通させる第2弁位置を持つ。この第2弁位置により流れポンプを弁通気口 (valve vent) を経て通気させる。

【0018】変換器は、吸引管路に吸引ポンプ及び弁の間に配置され流体の吸引中に吸引プローブの圧力を検出する。試験試料を吸引するときは、弁は第1弁位置にあり、そして吸引中の吸引プローブの真空レベルに対応する出力電圧読みを変換器により吸引サイクル中の所定の時限に生ずる。圧力変換器に接続したマイクロプロセッサは、電圧読みを圧力読みに変換し圧力読みを或る時間にわたって積分し各吸引ごとに圧力積分 (pressure integral) を生ずる。

【0019】基準線又は基準圧力積分 (reference pressure integral) は又クロットを含まない既知の吸引に対し生ずる。基準圧力積分は各試験試料吸引圧力積分と比較される。

【0020】試験試料に対する圧力積分が基準圧力積分から標準偏差 (three standard deviation) の3倍より大きい量だけ異なるときは、試験試料吸引が血餅により妨げられ、試料システム読取り場所に信頼性のある評価を生じないことを決定することができる。

【0021】すなわち相違した試験試料吸引は、試験用には許容できなくて、弁が第1弁位置にあるときに分析管路から隔離された状態に保持される。許容できない試験試料吸引は又、弁が第1弁位置にある間に吸引管路から除かれる。さらに第1弁位置が分析管路を吸引管路から隔離し流れポンプの作用により分析管路内に試験試料の連続流れを生じさせるから、弁が第1弁位置にある間に、吸引プローブを清掃し又は交換することができる。

【0022】試験試料吸引圧力積分及び基準圧力積分の間の差が基準圧力積分の標準偏差の3倍以下であれば、試験試料は試験用に許容できると考えられ、そして弁は第2の弁位置に位置する。

【0023】弁が第2の弁位置にあると、吸引管路、分析管路及び吸引ポンプの間が連通する。吸引ポンプは、他の試験試料が読取り場所に向かい移動する際にこれ等の他の試験試料を分析管路内に合流させるために許容できる吸引試験試料を吸引管路から分析管路内に移送する

ように逆方向に作動する。

【0024】本発明は又、試験試料を吸引する間に血餅又はその他の閉塞物を検出する方法にある。本発明方法は、所定の寸法を持つプローブ開口を横切ってクロット及び閉塞物を含まない第1の所定の体積の基準血清を吸引しこのような基準血清吸引の持続時間を測定することを必要とする。基準血清吸引の真空レベル対時間は、基準血清吸引の持続時間中に測定する。基準血清吸引に対し基準積分を確立する (establish a reference integral) ように、測定した持続時間中に選択した所定持続時間に対し真空レベル対時間について積分を行う。試験血清は、測定持続時間中に所定寸法の同じプローブ開口を横切って吸引する。試験試料吸引の真空レベルは時間に対し測定し、又試験試料吸引に対し試験試料積分を確立するように選択した所定持続時間中に試験血清吸引に対し真空レベル対時間について積分を行う。

【0025】試験試料積分及び基準積分の間に差が存在する場合にどれだけの差があるかを定めるように試験試料積分との比較の基準として基準積分を使う。このような差が所定の量を越えると、クロット又はその他の閉塞物が試験試料吸引に影響を及ぼしこのような吸引が試験用には許容できないことが分る。許容できない試験試料は試料分析システムの分析管路に入らないようにされる。

【0026】本発明は又、許容できる吸引される試験試料の連続流れから許容できない吸引される試験試料を分離する方法にある。本発明方法は、吸引プローブを持つ吸引管路と、試験試料を読取り場所に運ぶ分析管路とを設ける。吸引管路の吸引プローブに直列に吸引ポンプを設ける。分析管路の読取り場所に直列に流れポンプを設ける。弁のような流れ制御装置は吸引管路及び分析管路を横切って設けられ分析管路内に吸引管路の流れとは別個の流れを適宜に保持する。吸引試験試料の真空レベルを測定して吸引試験試料が許容できるか許容できないかどうかを決定する。試験試料が許容できない場合には、許容できない試験試料が分析管路に入らないようにするのに別個の流れの選択が保持される。試験試料が許容できるものであれば、吸引管路及び分析管路の間を連通させ許容できる試験試料が分析管路に入ることができるようにする。

【0027】従って本発明は、以下に述べる構造及び方法にある。

【0028】添付図面では対応する部品に、対応する参照数字を使っている。

【0029】

【実施例】添付図面の図1及び図2には本発明の1実施例による試料採取システム10を示してある。

【0030】試料採取システム10は、適当な公知の可動なプローブ・アーム14に支えた吸引プローブ12を

備える。プローブ・アーム14は、吸引のために吸引プローブ12を油溜め16、試薬或は緩衝液の容器18、又は試料管19に入るように位置決めする。吸引管路とも称する導管区分20は、通気口(vent)28を持つシャー弁(shear valve)のような公知の弁26に吸引プローブ12を連結する。吸引管路とも称する導管区分30は、一端部を弁26に連結され他端部を適当な公知のシリンジ(syringe)ポンプのような吸引ポンプに連結してある。

【0031】圧力変換器40は吸引管路30に連結され吸引プローブ12による試験試料80の吸引中に吸引管路内の真空レベルを測定する。試験試料80は又試験カプセルとも呼ばれ試験管19からの試験試料と容器18からの試薬とを含む。試験試料の吸引についてさらに述べる記載はすべて、断らない限りは試験管19から液体の吸引だけに係わる。圧力変換器40は、米国カリフォルニア州ミルピタスのセンシム・カムパニ(Sensym Company)から市販されている、0ないし5psiの範囲を持つセンシム・モデルSX05DN又は同等の装置が好適である。圧力変換器40は適当な公知のマイクロプロセッサ42に接続され、そしてマイクロプロセッサは可視の又は音響による警報器のような適当な公知の警報装置44に接続してある。

【0032】試料採取システム10はさらに、一端部を弁26に連結し他端部を公知の試料分析読取り場所52に差向けた分析管路とも呼ばれる導管区分50を備える。流れ管路とも呼ばれる導管区分60は、一端部を弁26に連結され、反対側端部を空気流を生ずる適当な公知の流れポンプ(stream pump)62に連結してある。

【0033】試験試料採取中に弁26は図1に示すような第1弁位置にあって吸引管路20及び吸引管路30間を連通させる。弁26の第1弁位置は又、分析管路50及び流れ管路60間を連通させるが吸引管路20、30と分析管路50及び流れ管路60との間の連通を妨げるが吸引管路20、30と分析管路50及び流れ管路60との間の連通を妨げる。弁26の第1の弁位置では又弁逃がし口28と吸引管路20、30、分析管路50及び流れ管路60との間を連通させない。

【0034】弁26が図1の第1弁位置にあると、吸引プローブ12は初めに油溜め16に入り所定量の油を吸引する。吸引される油は、吸引ポンプ38への吸引導管20、30に吸引する。吸引プローブ12は次いでプローブ・アーム14により位置決めして所定量の試薬及び緩衝液を吸引する試薬及び緩衝液の容器18に入れる。吸引プローブ12はさらにプローブ・アーム14により位置決めし試料管19に入れ血清又は試験試料を吸引する。血清は試料管19から吸引プローブ12内への所定の体積の試験試料の抜き取りに対応する所定の持続時間にわたって吸引する。

【0035】適当な公知の吸引プローブ12すなわち吸引ピペットと適当な公知のシリジポンプ38を使い、

1. 1 μ l試験試料を約300msec(milliseconds)のような所定の時間で吸引することができる。吸引の開始の直前に圧力変換器40は初めに吸引プローブ12を試料管19の液体内に浸して圧力を測定する。初期の変換器測定値は、外部温度及びその他の大気要因によって変換器信号に標遊を生ずる。次いで圧力変換器40は、吸引の終るまで所定の時限でたとえば約5msecの時限で吸引中に圧力を測定する。圧力変換器測定値は吸引真空に対応する出力電圧Vの形である。所定の時限における圧力変換器40の出力電圧はマイクロプロセッサ42に記憶される。

【0036】図3に示すように血餅又はその他の閉塞物を含まない試験血清の1. 1 μ l(microliter)の吸引の真空図形は又基準図形とも呼ばれる。図3の真空図形は、約300msecの吸引サイクルにわたり時間Tmsecにより作図した変換器40の出力電圧に基づく。図3の基準図形から明らかなように、吸引サイクルは、この図形の点Dから点Eまでに示すように流体がプローブに入り始めるときの真空の急激な増加又は圧力の減少を特徴とする。真空は、吸引が終るときに点Eから点Fまで徐々に減少してこの真空図形の零軸線に向かい上昇する比較的なめらかな曲線Gが得られる。

【0037】各試験試料の吸引は、同じ吸引プローブ12すなわち吸引ピペットと図3の基準図形を生ずるのに使うのと同じ吸引ポンプ38とを使い同じ所定の時限にわたり行う。血餅又はその他の閉塞物が吸引プローブ12内への試験試料の吸引流れを妨げるときは、試料分析システムの読取り場所52で信頼性のある試験成績が確実に得られるようにこのような閉塞物を検出しなければならない。

【0038】クロットに妨げられる吸引に対する真空図形は、図4に示され、同じ条件のもとで図3の真空図形により表わした吸引で同じパラメータを使い行った。

【0039】図3及び図4の各真空図形中の変換器出力電圧の範囲は、各吸引サイクル中に電圧又は真空のレベルの持続時間が互いに異なることを除いてほぼ同じである。一般に単一の電圧又は真空のレベルは、1. 1 μ lの吸引に対し加えられる低い真空レベルにおいてクロット入りの吸引条件をクロットなしの吸引条件から区別しない。図4のクロットに妨げられた真空図形は時間サイクルの点J及び点K間の延長した比較的高い真空レベルを特徴とするが、図3のクロットを含まない吸引真空図形に対する時間サイクルの対応する点J及び点Kは真空レベルの徐徐の減少を示す。

【0040】又図3及び図4の真空図形から明らかなように真空図形の負の部分Gと図3及び図4の零軸線との間の面積は著しく異なる。

【0041】本出願人は、研究の結果、各吸引サイクル

中にたとえば点E及び点Fの間に選定した時間間隔に対し変換器出力電圧レベル対時間を積分することにより、クロットを含まない吸引(unclotted aspiration)に対する図3の真空図形と、クロットを含む吸引(clotted aspiration)に対する図4の真空図形との間を容易に認識できる定量的区別を行う面積測定値が得られることを知った。或る時間にわたる変換器出力電圧の積分は騒音減少機能に役立つ。真空が比較的強い時限に真空が比較的弱い時限を加算することにより、正味の成績が平均真空値に比例する。従って積分操作では、1. 1 μ lの試験試料を吸引するのに使う比較的低い真空レベルで一般に生ずる変換器騒音により妨げられる好ましくない瞬間電圧測定値を生じない。

【0042】クロットを含む吸引及びクロットを含まない吸引の間の区別を容易にする積分測定値を得るのに、圧力変換器の出力電圧測定値をマイクロプロセッサ42のコンピュータ・メモリに記憶し、圧力変換器40の既知の校正曲線を使って圧力値に変換する。吸引時間サイクル中又はこのサイクルの終わった直後に、マイクロプロセッサは変換圧力値から真空積分を計算する。この真空積分は以下圧力積分(PI)と称する。

【0043】積分法プロセスは実質的に、たとえば5 msecの間隔の各真空値に乗算結果が得られるように真空値が測定される対応する時間間隔を乗ずる方法である。これ等の乗算結果は積分値が得られるように与えられた持続時間にわたり互に加算される。真空図形が零軸線の下でクロットを含む及びクロットを含まない各真空図形の間の最大の差異の面積を生ずる径路に追従するときは図3及び図4において点Eから点Fまでの時間間隔中に積分を行うのがよい。図3及び図4の吸引時間サイクルの点Eから点Fまでのこの時間間隔は、全吸引サイクルの持続時間より短い持続時間である。

【0044】或る吸引に対する圧力積分値(PI) [pressure integral] は次の式を使って計算される。

$$PI = \sum_{K=1}^m [p_k * dt - \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (p_j * dt)]$$

この式で

P_k = 吸引中に測定した圧力値

m = 測定した圧力値 P_k の数

P_j = プローブを液体中に浸すが吸引の開始前に測定した圧力値

n = 測定した圧力値 P_j の数

【0045】既知のクロットを含まない試験試料吸引(unclotted test sample aspiration)に対する圧力積分(PI)を圧力積分の式を使って計算すると、このような積分は基準積分

(PIref)として使うことができる。このような基準積分の平均値及び標準偏差は、既知の数学的手順を使って定めることができる。試験試料分析に対する圧力積分(PItest)はこの場合各試験試料吸引に対しマイクロプロセッサ42により得られる。

【0046】マイクロプロセッサ42は、各試験試料圧力積分と基準圧力積分との差(PItest-PIref)を定めるのに適当な既知のプログラミング技術を使ってプログラムすることができる。試験試料圧力積分及び基準圧力積分の間の圧力積分値差(PIdif)が次の式のように基準積分の標準偏差の3倍以上すなわち $PIdif > 3SD$ 又は $PItest - PIref > 3SD$ であるときは、吸引試験試料は好ましくない試験成績を生ずる。すなわち $PIdif > 3SD$ を特徴とする試験試料吸引は許容できなくて、検出時には分析管路50内に読取り場所52に進まないようにしなければならない。 $PIdif > 3SD$ のときは、マイクロプロセッサ42は可視の又は音響の信号を生ずるように任意適当な公知の方法で警報器44を作動する。

【0047】基準積分とも呼ばれる基準圧力積分は、1 μ l、2 μ l、3 μ l等のような選定した吸引体積に対して得られる。公知の数学的方法を使うと、基準積分はたとえば1ないし7 μ lの範囲の種類の選定した吸引体積に対し校正曲線を形成するのに使うことができる。この場合この校正曲線は、特定の基準積分に対する基底(basis)を形成するのに實際上使われる各吸引体積の間又はこれ等の体積を超えた吸引体積に対する基準積分値の補間または補外を可能にする。

【0048】図1及び図2に線図的に示した試料採取システムは、本説明に参照した米国特許第5, 268, 147号明細書に示してあるような連続流れカプセル化学技術を使う。前記したように試験カプセルという用語は、吸引管路内で吸引プローブにより逐次に吸引され複合のユニットを形成する試験試料及び試薬を呼ぶのに使われる。試験カプセル及び吸引される試験試料という用語はこの場合互換性を持つように使う。

【0049】公知の連続流れカプセル化学技術では、分離した試験カプセルの流れは分析管路で読取り場所に連続的に送られる。新規な試験カプセルが分析管路に入ると、分離したカプセルの流れが読取り場所に向かい連続的に前進して各試験カプセルが個別に読取り又は分析できるようにする。すなわち読取り場所に向かう試験カプセルの前進は分析管路への新たな試験カプセルの連続付与に基づく。

【0050】分析管路への新たな試験カプセルの付与を一時停止すると、すでに分析管路内にある試験カプセルは不動にされる。試験カプセルが不動になっているときは、吸引の開始後所定の時間で混合する試験試料及び試薬の間に反応が生じ続けるから、試験カプセルが分析管

路内で静止したままになっている間にこのような試験カプセルに対する試験成績は失われる。試験試料の反応はすなわち、試験試料を吸引した後所定の時間内に読取り場所で読取らなければならない。

【0051】公知の試料採取システムでは、吸引プローブが詰まり又は試験試料の吸引が妨げられるときは、相違した試料を吸引管路から除き、吸引プローブを清掃し又は交換し、吸引を繰返すことができる。このような矯正作用は通常、分析管路内の試験試料又は試験カプセルの連続流れを止める。前記したように分析管路内の試験カプセル移動の停止により試験成績にむだのおそれを生ずる。

【0052】本発明試料採取システムでは吸引管路内の吸引試料は、クロットにより妨げられ分析に許容できない場合に、分析管路内の試験カプセルの流れはなお読取り場所に連続的に前進させることができると共に、許容できない試験試料は試料採取システムから除きこの間に吸引プローブを清掃し又は交換する。

【0053】図1に示すように分析管路20内の試験試料80は、吸引プローブ12への試験試料80の吸引中に圧力変換器40による圧力測定を受ける。試験試料の圧力積分(P I t e s t)と基準積分(P I r e f)との差が標準の偏差の3倍より大きいと、試験試料80は分析に対し許容できなくて分析管路に入れてはならない。試験試料はすなわち吸引管路20又は管路30から除かなければならなくて、又プローブ12は清掃又は交換の警報がでているかどうかを決定するように調べなければならない。

【0054】弁26が図1の弁位置にあるときは、許容できない試験試料のこのような除去と共に吸引プローブ12の清掃又は交換は、分析管路50内の試験カプセルの連続流れを妨げないで行うことができる。図1の場合のように位置させた弁26は吸引管路20、30を分析管路50、60から隔離する。このような隔離により流れポンプ62によって分析管路60、50への空気流を生じさせ、分析管路50内の試料90のような試験試料を読取り場所52に向かい移動させる。

【0055】分析管路50内の試験試料90の流れポンプ62による移動は、許容できない試験試料80を除きそして／又は吸引プローブ12及び分析管路20を交換し又は清掃するように吸引管路20又は吸引管路30で矯正作用を行うときでも生じさせる。すなわち試料の吸引プローブ12が詰まりにより働かなくなるときはつねに、吸引プローブ12は分析管路50内の試料90のような試験試料の進行を止めないで容易に清掃し又は交換することができる。

【0056】試験試料80の圧力積分(P I t e s t)と基準積分(P I r e f)との差が標準偏差の3倍以下であれば、試験試料80は読取り場所52に移動するように分析管路50に移送することができる。このような

移送は、吸引管路30内で弁26を越えた位置に試験試料80(破線で示してある)を先ず吸引することによって行う。次いで弁26を図2の弁位置にして吸引管路30を分析管路50に連通させ流れポンプ62を弁通気口28を経て通気させる。

【0057】弁26が図2の弁位置にあると、吸引ポンプ30を矢印39により示す方向に作動する。試験試料80と容器16から前もって吸引した所定量の油とはこのようにして吸引管路30から分析管路50に移動させる。移送した油は、米国特許第5,268,147号明細書に記載した既知の試料採取方式に従って分析管路50内の逐次の試験試料を互いに隔離するのに使う。すなわち試験試料80は、分析管路50内で読取り場所52に向かって移動する試験試料90のような試料の連続流れに合流する。

【0058】試験試料80を分析管路50に移送した後、弁26は図1の弁位置にふたたび位置させ前記したのと同様にして試料採取システム10にプローブ12の他の試験試料の吸引の準備をさせる。

【0059】すなわち弁26は、吸引試験試料を分析管路50及び流れ管路60から隔離して(図1)吸引管路20、30内に保持するように位置することができ、さらに吸引試験試料を吸引管路30から分析管路50に移送できる位置になることができる。

【0060】以上述べた所から明らかな本発明の若干の利点は、1cm水柱のような比較的低い真空レベルで試験試料を吸引する間に血餅又はその他の閉塞物を検出する方法にある。他の利点は、許容できる試験試料と血餅により吸引に影響を受けた許容できない試験試料との間の認識できる区別ができるようにする方法にある。さらに本発明の利点は、許容できる試験試料と許容できない試験試料との各真空特性間の比較の基準としての圧力積分の使用にある。圧力積分は、低レベルの真空測定値で変換器出力電圧を許容できる試験試料の真空図形と血餅又はその他の閉塞物の影響を受ける許容できない試験試料の真空図形との間を区別できるように生成させる騒音低減機能として作用する。なお他の利点は、吸引管路及び分析管路を相互の隔離が望ましいときはこの隔離した状態に保持し、又相互の連通が望ましいときはこの相互連通を生じさせることのできる試料採取システムの提供にある。吸引管路及び分析管路間の選択的連通により、吸引管路に矯正手順を施さなくても分析管路内に試料の連続流れを確実に生じさせる。

【0061】以上述べた所から明らかなように本発明のいくつかの目的が達成され有利な結果が得られる。本発明の範囲を逸脱しないで前記の構造及び方法はなお種種の変化変型を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の1実施例による血餅検出システムと共に吸引システムを吸引モードにして示す配管図である。

【図2】図1の吸引システムを非吸引モードにして示す図1と同様な配管図である。

【図3】変換器電圧対時間図に基づくクロットを含まない血漿の吸引の真空図形図である。

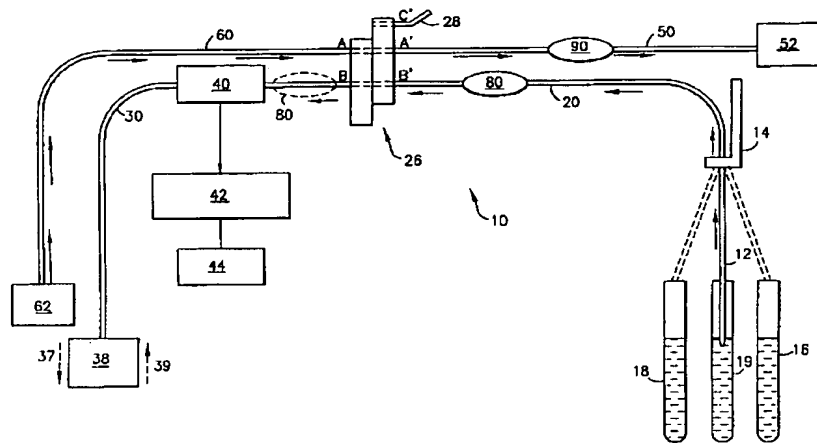
【図4】クロットを含む血漿の図3と同様な真空図形図である。

【符号の説明】

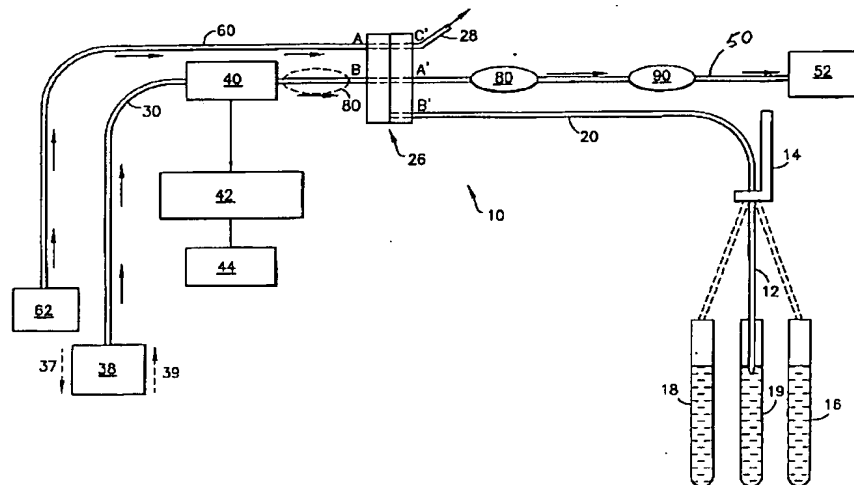
10 試料採取システム
12 吸引プローブ
20、30 吸引管路

26 流れ制御装置
38 吸引ポンプ
40 圧力変換器
42 マイクロプロセッサ
50 分析管路
52 読取り場所
58 吸引ポンプ
62 流れポンプ
P I r e f 基準圧力積分
P I t e s 試験試料圧力積分

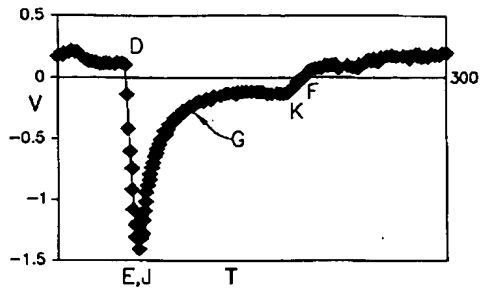
【図1】



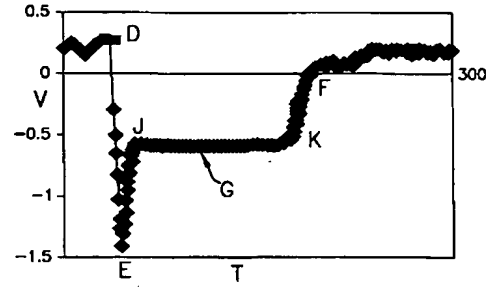
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72) 発明者 ラバト、ウィリアム、エアツ
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10940、ミ
 ドルタウン、ウイカム・アヴィニュー 33
 番

(72) 発明者 スィーアドー、パーニキャノ
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10701、ヨ
 ンカス、フォウラ・アヴィニュー 37番